

1 – Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова, 119991,
Россия, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

2 – ФГБУ «Государственный
научный центр
«Институт иммунологии»
Федерального медико-
биологического агентства
России, 115478,
Россия, г. Москва,
Каширское шоссе, 24,
корп. 2

1 – I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University, 8/2,
Trubetskaya str., Moscow,
119991, Russia

2 – National Research Center
Institute of Immunology
Federal Medical Biological
Agency of Russia, 24/2,
Kashirskoe road, Moscow,
115478, Russia

* адресат для переписки:
E-mail:
egorenkov.eugene@gmail.com

«КОКТЕЙЛЬНЫЕ» МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450 IN VIVO С ПОМОЩЬЮ БИОАНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК: ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДИК И ПЕРСПЕКТИВА ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.А. Егоренков^{1,2*}, В.В. Смирнов^{1,2}

Резюме. Проведён обзор существующих «коктейльных» методов фенотипического определения активности метаболизма, позволяющих совместно определить активность основных изоферментов системы цитохрома P-450, а также оценена возможность использования данных методов в клинической практике для корректировки доз назначаемых препаратов с целью минимизации риска возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: цитохром P-450, CYP, «коктейльный» метод, персонализированная медицина, рациональная фармакотерапия.

«COCKTAIL» METHODS OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS ACTIVITY DETERMINATION IN VIVO USING BIOANALYTICAL METHODS: ACTUAL METHODS REVIEW AND OPPORTUNITIES OF THEIR APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

E.A. Egorenkov^{1,2*}, V.V. Smirnov^{1,2}

Abstract. The review of current «cocktail» phenotyping methods for biotransformation activity determination enabling simultaneous characterization of main cytochrome P450 isoforms activity was made. Furthermore, the possibility of their application in clinical practice in order to correct administered drugs dosage for the purpose of minimizing drug adverse reactions appearance risk was assessed.

Keywords: cytochrome P450, CYP, «cocktail» approach, personalized medicine, rational pharmacotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Система цитохрома P-450 (CYP) играет важнейшую роль в метаболизме как ксенобиотиков, так и эндогенных веществ. В недавнем времени был доказан значительный вклад этой системы в метаболизм канцерогенных веществ. Важную роль CYP играет в развитии нежелательных лекарственных реакций. В частности, к возникновению таких реакций ведет межлекарственное взаимодействие, проявляющееся при совместном приёме препаратов, которые могут перекрёстно влиять на активность отдельных ферментов системы метаболизма. Помимо этого, на активность системы CYP могут влиять и другие факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания, пищевой рацион, общее состояние организма и прочие факторы. Существует два основных метода определения активности изоферментов цитохрома P-450 *in vivo*: генотипирование и фенотипирование. Генотипический метод предполагает

метод определения активности того или иного фермента метаболизма лекарственных средств на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]. С помощью данного метода можно выявить мутантные аллели, производящие изоферменты с измененной активностью, и, таким образом, составить «ферментный портрет» человека на основании его генетической информации. Однако этот метод имеет ряд недостатков; в частности, генотипирование предоставляет данные об активности изоферментов лишь по генетической информации, таким образом абсолютно не учитывая условия окружающей среды, воздействующие на испытуемого [2, 3]. Фенотипический метод, в свою очередь, полностью учитывает воздействия окружающей среды на организм, и в результате возможно получить информацию о реальной активности метаболизма в данный момент времени. Метод заключается в прямом определении активности того или иного фермента метаболизма лекарствен-

ных средств по фармакокинетике его специфического субстрата (маркерного субстрата) и его метаболита [1]. К маркерному субстрату предъявляется ряд требований: он должен метаболизироваться преимущественно одним из изоферментов СYP; он должен метаболизироваться преимущественно с образованием только одного специфического метаболита; он должен быть безопасен для испытуемого (в идеале это должно быть эндогенное вещество); субстрат и его метаболит должны содержаться в биожидкостях (кровь, моча) в достаточной концентрации для количественного определения выбранным аналитическим методом.

Одним из самых современных и перспективных аналитических методов, используемых для количественного определения концентрации субстратов-маркеров и их метаболитов в биожидкостях организма при фенотипировании, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Данный метод отличается наибольшей специфичностью, точностью, чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с другими аналитическими методами. Однако в самых ранних работах можно обнаружить методики ВЭЖХ с использованием УФ-детектора.

Существует множество методик определения активности различных изоферментов СYP *in vivo*, использующих различные вещества в качестве субстратов-маркеров. Более того, в последнее время появляется всё больше «коктейльных» методов фенотипирования, позволяющих определить активность сразу нескольких изоферментов СYP с использованием нескольких пар «субстрат – метаболит». Такой подход требует высокой чувствительности, точности и селективности аналитического метода количественного определения исследуемых веществ в биожидкости, поэтому для этих целей лучше всего подходит метод ВЭЖХ-МС/МС, позволяющий производить эффективное хроматографическое разделение и точное совместное количественное определение исследуемых веществ даже при большом числе анализов и их невысокой концентрации в биожидкостях.

ОСНОВНЫЕ ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИТОХРОМА P-450

Цитохром P-450 имеет множество изоформ – изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P-450 по классификации D. Nebert (1987) принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40% объединены в семейства, которых выделено 36, 12 из них обнаружены у млекопитающих [1].

У каждого из изоферментов СYP своя специфическая функция в метаболических процессах и свой специфический субстрат. Несмотря на всё изобилие изоферментов, лишь несколько из них делают основной вклад в метаболизм ксенобиотиков; это изоферменты СYP1A2, СYP2E1, СYP3A4, СYP2C9, СYP2C19 и СYP2D6.

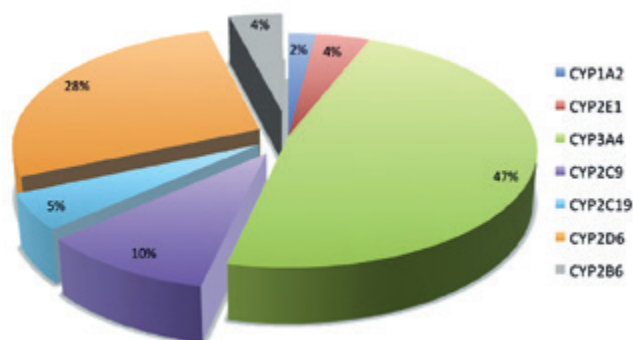


Рисунок 1. Процентное соотношение ксенобиотиков, метаболизируемых основными изоферментами цитохрома P-450 [4]

СYP1A2 метаболизирует порядка 2–8% известных лекарственных средств и участвует в метаболической активации проканцерогенных ариламинов и гетероциклических аминов, образующихся при термической обработке пищи [5]. Является главным изоферментом метаболизма производных ксантина (теофиллин, кофеин). В качестве маркерных субстратов для фенотипирования СYP1A2 в основном используются фенацетин, кофеин и ксантин [1, 6].

СYP2C9 метаболизирует около 10-15% известных лекарственных средств. Основными субстратами данного изофермента являются многие нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины), непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол) и др. Следует отметить, что СYP2C9 обладает стереоселективностью и метаболизирует в основном S-варфарин и S-аценокумарол, в то время как R-варфарин и R-аценокумарол метаболизируются другими изоферментами цитохрома P-450 (СYP1A2, СYP3A4) [1, 6, 7].

СYP3A4 метаболизирует большинство известных лекарственных веществ – от 30 до 40%, в том числе блокаторы медленных кальциевых каналов, макролидные антибиотики, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. СYP3A4 также катализирует реакцию 6-β-гидроксилирования эндогенных стероидов, в том числе тестостерона, прогестерона, кортизола. Маркерными субстратами для определения активности СYP3A4 являются эритромицин, нифедипин, лидокаин, кортизол [1, 6].

CYP2D6 катализирует метаболизм 18–28% лекарственных веществ, в том числе нейролептиков, антидепрессантов, β -адреноблокаторов. CYP2D6 также метаболизирует некоторые наркотики: кокаин, MDMA. Для некоторых лекарственных средств окисление CYP2D6 является дополнительным путем метаболизма. Например, основным ферментом метаболизма дилтиазема является CYP3A4, в то время как CYP2D6 катализирует дополнительный путь метаболизма препарата – N-деметидезацетилирование [1, 6, 7].

«КОКТЕЙЛЬНЫЕ» МЕТОДЫ: ОСНОВНЫЕ УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА

В основе «коктейльного» метода лежит совместное количественное определение нескольких пар веществ, поэтому для успешного анализа необходимо разработать соответствующие условия пробоподготовки с целью максимально полного извлечения исследуемых объектов из биообразца. Кроме того, необходимо произвести эффективное хроматографическое разделение веществ с целью увеличения точности количественного анализа. Ниже приведены описанные в литературе «коктейльные» методы, используемые для определения активности основных изоферментов CYP *in vivo*.

Одной из самых ранних работ, описывающих «коктейльный» метод фенотипирования, является работа Bing Zhu и соавторов, опубликованная в 2001 году [8]. В данной работе перед авторами стояла задача провести разработку и валидацию «коктейльного» метода для определения активности изоферментов CYP1A2, CYP2E1, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Исследование проводилось на 14 здоровых, некурящих добровольцах, принявших «коктейль», состоящий из 100 мг кофеина, 200 мг хлорзоксазона, 100 мг мефенитоина, 100 мг метопролола и 7,5 мг мидазолама. В качестве биообъектов использовались плазма и моча. Плазму применяли для определения активности изоферментов CYP3A, CYP2E1 и CYP1A2, мочу – для изоферментов CYP2D6 и CYP2C19. Количественное определение исследуемых веществ проводилось методом обращённо-фазной ВЭЖХ с использованием УФ-детектора.

Пары веществ-субстратов и их метаболитов извлекались из биообъектов и хроматографировались по отдельности. Так, для извлечения кофеина и его метаболита параксантина использовалась жидкостная экстракция смесью хлороформ – изопропанол (9:1). Метаболит мефенитоина извлекался из мочи диэтиловым эфиром после ферментной деконъюгации с добавлением фенобарбитала в качестве внутреннего стандарта. Хлорзоксазон и его метаболит извлекались диэтиловым эфиром после деконъюгации глюкуронидазой с добавлением фенацетина в качестве внутрен-

него стандарта. Метопролол и его метаболит извлекались из мочи путем ее подщелачивания до pH=5,5 с последующей экстракцией дихлорметаном с добавлением пропранолола в качестве внутреннего стандарта. Для извлечения мидазолама и его метаболита к плазме добавляли аминокислотный буфер, после чего проводили экстракцию диэтиловым эфиром. Хроматографическое разделение проводили на разных типах колонок с разными подвижными фазами.

Недостатком данной методики является большой объем работы, связанный с пробоподготовкой и хроматографическим разделением, что не позволит использовать ее в рутинной лабораторной практике. К тому же некоторые из субстратов (в частности, хлорзоксазон) являются небезопасными лекарственными препаратами ввиду своих серьезных побочных эффектов.

Затем «коктейльный» метод стал набирать популярность среди ученых как метод определения активности ферментов метаболизма *in vivo*. В 2003 году был описан «коктейль» Karolinska, представляющий собой смесь кофеина в количестве 100 мг (CYP1A2), лозартана – 25 мг (CYP2C9), омепразола – 20 мг (CYP2C19), дебризохина – 10 мг (CYP2D6) и хинина – 250 мг (CYP3A4) [9]. В том же году был описан «коктейль» Cooperstown 5+1, позволяющий с помощью кофеина, декстрометорфана, омепразола, мидазолама и S-варфарина определять активность изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 и CYP2C9 соответственно [10]. Затем, в 2004 году, была опубликована статья, в которой X. Yin и соавторы предложили использовать комбинацию кофеина (CYP1A2), толбутамида (CYP2C9), омепразола (CYP2C19), дебризокина (CYP2D6) и мидазолама (CYP3A) с целью определения активности соответствующих изоферментов *in vivo* [11]. В 2006 году был описан «коктейль» Pittsburgh, состоящий из кофеина, мефенитоина, хлорзоксазона и флурбипрофена, для определения активности изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP2C9 соответственно [12]. Наконец, в 2008 была опубликована одна из самых популярных «коктейльных» методик определения активности изоферментов CYP под названием Inje, использующая 93 мг кофеина (CYP1A2), 20 мг омепразола (CYP2C19), 30 мг декстрометорфана (CYP2D6), 30 мг лозартана (CYP2C9) и 2 мг мидазолама (CYP3A4) [13]. К общим недостаткам этих методов можно отнести несовместное извлечение исследуемых веществ как из плазмы, так и из мочи; затрудненную многоэтапную подготовку; использование достаточно высоких доз лекарственных веществ-маркеров (в некоторых случаях граничащих с терапевтическими), а также их относительную небезопасность. В качестве метода количественного определения в данных методиках в основном использовался метод ВЭЖХ-УФ; также в некоторых методиках применялась ВЭЖХ-МС.

В 2012 году Kyung-Suk Oh и соавторы описали созданный ими «коктейль» для определения активности

in vivo изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, в состав которого входят 10 мг кофеина, 2 мг лозартана, 200 мкг омепразола, 2 мг декстрометорфана и 100 мг мидазолама.

В качестве биообъектов использовалась плазма крови добровольцев. Извлечение исследуемых веществ осуществлялось совместно с помощью жидкостной экстракции, которую проводили в 2 стадии: сначала проводили экстракцию этилацетатом, после отделения органического слоя оставшийся водный слой подкисляли уксусной кислотой, после чего также проводили экстракцию этилацетатом. Для количественного определения использовался метод ВЭЖХ-МС/МС. Хроматографическое разделение веществ проводилось совместно с использованием обращённо-фазной колонки C₁₈ (100×2,1 мм, 3,5 мкм). Подвижная фаза двухкомпонентная – 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле; элюирование градиентное. MRM-переходы приведены для каждого из исследуемых веществ соответственно [14].

Описанный в данной статье метод пригоден для использования в клинической практике по нескольким причинам. Используемые дозировки препаратов в 10–100 раз ниже их терапевтических доз. Извлечение и количественное определение исследуемых веществ производится совместно в одной пробе, что в разы сокращает время и затраты на исследование. К недостаткам метода можно отнести инвазивность метода (используется плазма крови) и использование веществ с ограниченным оборотом в РФ (например, декстрометорфан).

Использование состава «коктейля», приведенного выше, встречается неоднократно в описанных исследованиях по определению активности изоферментов цитохрома P-450. К примеру, несколько раньше, в 2009 году, S. Ghassabian и соавторы использовали такой же «коктейль» для определения активности метаболизма у больных шизофренией. Следует отметить, что лекарственные вещества применялись в другой дозе, а именно: 100 мг кофеина, 20 мг омепразола, 25 мг лозартана, 30 мг декстрометорфана и 2 мг мидазолама [15]. В данном методе в качестве биожидкости использовалась плазма крови. Для совместного извлечения пар декстрометорфан+декторфан, мидазолам+1'-гидроксимидазолам, омепразол+5-гидроксиомепразол и лозартан+EXP-3174 использовался метод твердофазной экстракции, для извлечения пары кофеин+параксантин использовался метод жидкостной экстракции; в обоих случаях к исследуемым образцам добавлялся раствор фенаcetина в качестве внутреннего стандарта. Хроматографическое разделение и количественное определение проводилось совместно методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием колонки C₁₈ (150×2,1 мм, 5,0 мкм) и смеси 0,1% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1%

раствора муравьиной кислоты в воде в качестве подвижной фазы; элюирование изократическое.

К недостаткам метода можно отнести сравнительно высокие концентрации используемых субстратов (например, доза мидазолама составляет 40% от терапевтической), сравнительно долгую пробоподготовку с использованием твердофазной экстракции и использование относительно небезопасных препаратов.

S. Tanaka и соавторы использовали такой же «коктейль» для определения активности метаболизма у здоровых добровольцев [16]. Пробоподготовка и извлечение исследуемых веществ проводилось совместно с помощью 96-луночного планшета Ostro™, который позволяет максимально очистить исследуемый образец плазмы от белков. К образцам добавлялся раствор нитразепама в качестве внутреннего стандарта. Хроматографическое разделение и количественное определение также проводилось совместно с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Разделение, как и в предыдущих методах, проводилось с помощью колонки C₁₈, подвижная фаза представляла собой смесь 10 мМ раствора аммония ацетата в воде и ацетонитрила; элюирование градиентное. Недостатком является неширокая распространенность пробоподготовки с использованием плейта Ostro™.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные выше «коктейльные» методы определения активности основных изоферментов цитохрома P-450 позволяют достаточно точно определить активность соответствующих изоферментов, однако всё же имеют ряд недостатков. Для того чтобы было возможно использовать подобный метод в рутинной клинической практике для определения активности метаболизма у каждого конкретного пациента с целью коррекции дозировок назначаемых препаратов и рационализации фармакотерапии, используемый метод должен быть быстр, точен и безопасен для пациента. Таким образом, основными характеристиками «коктейльного» метода для введения в клиническую практику являются сравнительно быстрая пробоподготовка в один этап (извлечение всех исследуемых веществ из биообъекта в одну пробу), совместное хроматографическое разделение и количественный анализ исследуемых веществ (использование высокоточных и чувствительных методов, каким является ВЭЖХ-МС/МС) и преимущественное использование мочи в качестве биообъектов и эндогенных соединений – в качестве субстратов (например, известны методики определения активности CYP3A4 с использованием в качестве субстрата-маркера кортизола и его метаболита – 6-β-гидроксикортизола [17–19], а также методики с использованием эндогенного пинолина в качестве субстрата-маркера изофермента CYP2D6 [20, 21] и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. В.Г. Кукес. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реа-фарм, 2004. 144 с.
2. С.Б. Середин. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. 303 с.
3. Д.А. Сычев. Клиническая фармакогенетика // Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: GEOTAP-MED, 2004. 156 с.
4. V.Y. Martiny, M. Miteva. Advances in Molecular Modeling of Human Cytochrome P450 Polymorphism // Journal of Molecular Biology. 2013. V. 425(21). P. 3979–3992.
5. M.C. Cornelis, A. El-Sohemy, E.K. Kabagambe, H. Campos. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction // Journal of American Medical Association. 2006. V. 295(10). P. 1135–1141.
6. Handbook of drug metabolism. 2nd ed. / Ed. by P.G. Pearson and L.C. Wienkers – Florida: CRC Press, 2008. 675 p.
7. D.F.V. Lewis, M. Dickins, P.J. Eddershaw, M.H. Tarbit, P.S. Goldfarb. Cytochrome P450 Substrate Specificities, Substrate structural Templates and Enzyme Active Site Geometries // Drug metabolism and drug interactions. 1999. V. 15. P. 151.
8. B. Zhu, D.S. Ou-Yang, X.P. Chen, S.L. Huang, Z.R. Tan, N. He, H.H. Zhou. Assessment of cytochrome P450 activity by a five-drug cocktail approach // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2001. V. 70(5). P. 61.
9. M. Christensen, K. Andersson, P. Dalen et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2003. V. 73. P. 517–528.
10. S. Chainuvati, A.N. Nafziger, J.S. Leeder et al. Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the «Coopers-town 5+1 cocktail» // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2003. V. 74. P. 437–447.
11. O.Q. Yin, S.S. Lam, C.M. Lo et al. Rapid determination of five probe drugs and their metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to cytochrome P450 phenotyping studies // Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2004. V. 18. P. 2921–2933.
12. N.K. Zgheib, R.F. Frye, T.S. Tracy et al. Validation of incorporating flurbiprofen into the Pittsburgh cocktail // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2006. V. 80. V. 257–263.
13. J.Y. Ryu, I.S. Song, Y.E. Sunwoo et al. Development of the «Inje cocktail» for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms *in vivo* // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2007. V. 82. P. 531–540.
14. K.S. Oh, S.J. Park, D.D. Shinde, J.G. Shin, D.H. Kim. High-sensitivity liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the simultaneous determination of five drugs and their cytochrome P450-specific probe metabolites in human plasma // Journal of Chromatography B Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2012. V. 1. P. 56–64.
15. S. Ghassabian, M. Chetty, B.N. Tattam, M.C. Chem, J. Glen, J. Rahme, Z. Stankovic, I. Ramzan, M. Murray, A.J. McLachlan. A high-throughput assay using liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous *in vivo* phenotyping of 5 major cytochrome p450 enzymes in patients // Therapeutic Drug Monitoring. 2009. V. 31(2). P. 239–246.
16. S. Tanaka, S. Uchida, N. Inui, K. Takeuchi, H. Watanabe, N. Namiki. Simultaneous LC-MS/MS analysis of the plasma concentrations of a cocktail of 5 cytochrome P450 substrate drugs and their metabolites // Biol Pharm Bull. 2014. V. 37(1). P. 18–25.
17. В.В. Смирнов. Разработка методики определения кортизола и 6-бета-гидрокортизола в моче с целью установления активности изофермента CYP 3A4: дисс. ... к. фарм. н. – М.: ММА им. Сеченова, 2011. 95 с.
18. В.В. Смирнов, А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4 // Биомедицина. 2010. Т. 1. № 4. С. 56–60.
19. В.А. Отделёнов, В.В. Смирнов, А.В. Дмитриев, В.В. Поройков, В.В. Шумянцева, Л.М. Красных, Д.А. Сычев, В.Г. Кукес. Влияние этилметилгидроксипиридина малата на активность CYP3A4: комплексный подход к оценке влияния на систему биотрансформации лекарственных средств // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2013. № 3. С. 30–36.
20. Р.Х. Абдрашитов, Г.Н. Гильдеева, Г.В. Раменская, В.В. Смирнов. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2015. № 1. С. 4–11.
21. Д.А. Сычев, М.С. Застрожин, В.В. Смирнов, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Ю.Ш. Гуцина, А.С. Сорокин, А.Д. Агузаров. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю // Вестник РГМУ. 2015. № 4. С. 32–36.